



Неалкогольная жировая болезнь печени: эпигенетический взгляд на патогенез и новые возможности терапии

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Муркамилова Ж. А.³, Фомин В. В.⁴, Кудайбергенова И. О.², Юсупов Ф. А.⁵

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, 720040, ул. Т. Молдо, д. 3, Россия

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, 720020, ул. Ахунбаева, д. 92, Россия

³ Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Бишкек, 720000, ул. Киевская, д. 446 Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, г. Москва, 119048, ул. Трубецкая, д. 8/1, Россия

⁵ Ошский государственный университет, г. Ош, 723500, ул. Ленина, д. 3316 Россия

Для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпигенетический взгляд на патогенез и новые возможности терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 171–176. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176

✉ Для переписки:

Муркамилов

Илхом

Торобекович

murkamilov.i@mail.ru

Айтбаев Кубаныч Авеневич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории патологической физиологии НИИ

молекулярной биологии и медицины; член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана

Муркамилов Илхом Торобекович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; нефролог, Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана

Муркамилова Жамила Абдилалимовна, заочный аспирант кафедры терапии № 2 медицинского факультета, врач-терапевт
Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии № 1; проректор по инновационной и клинической деятельности

Кудайбергенова Индира Орозобаевна, д.м.н., профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Юсупов Фуркат Абдулахатович, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана

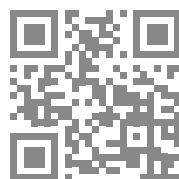
Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронического заболевания печени. НАЖБП вызывает широкий спектр заболеваний печени, начиная от простого стеатоза — до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и прогрессирующего фиброза печени. Многочисленные исследования показывают, что эпигенетические процессы участвуют в патогенезе НАЖБП. Сдвиги в регулярности метилирования геномной ДНК могут вызывать aberrantную экспрессию гена при НАЖБП. Патогенез НАЖБП не совсем понятен, но хорошо известно, что ожирение, диабет и метаболические нарушения играют значительную роль в развитии и прогрессировании заболевания. Эпигенетика, известная как наследственное явление, которое влияет на экспрессию гена без изменения последовательности ДНК, предлагает новый взгляд на патогенез НАЖБП. Более того, эпигенетические механизмы, включая метилирование ДНК, посттрансляционные гистоновые модификации и некодирующие РНК, по-видимому, управляют различными аспектами НАЖБП. Ацетилирование гистонов влияет на профили экспрессии генов при НАЖБП. Аномальные изменения гистонов индуцируют резистентность к инсулину, прогрессирование сахарного диабета 2-го типа, и развитие в последующем НАЖБП. Настоящий обзор отражает новые достижения в изучении эпигенетических механизмов развития НАЖБП и формирования на их основе инновационных терапевтических мишеней и долгожданных диагностических и прогностических средств.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), эпигенетика, метилирование ДНК, печень, стеатоз, модификации гистонов, некодирующие РНК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PBDVHS



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176>

Non-alcoholic fatty liver disease: an epigenetic view of pathogenesis and a new treatment options

K. A. Aitbaev¹, I. T. Murkamilov^{2,3}, Zh. A. Murkamilova³, V. V. Fomin⁴, I. O. Kudaibergenova², F. A. Yusupov⁵

¹ Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, 720040, Kyrgyzstan

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaye, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

³ Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

⁴ FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, 119048, Russia

⁵ Osh State University, Osh, 723500, Kyrgyzstan

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Murkamilova Zh. A., Fomin V. V., Kudaibergenova I. O., Yusupov F. A. Non-alcoholic fatty liver disease: an epigenetic view of pathogenesis and a new treatment options. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 171–176. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-171-176

✉ **Corresponding author:**

Ilkhom T. Murkamilov

Murkamilov

murkamilov.i@mail.ru

Kubanich A. Aitbaev, professor, doctor of medical sciences, Head of the Laboratory of Pathological Physiology; ORCID: 0000–0003–4973–039X

Ilkhom T. Murkamilov, doctor of medical sciences, nephrologist; Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease; ORCID: 0000–0001–8513–9279

Zhamila A. Murkamilova, Post-graduate Student, Therapist; ORCID: 0000–0002–7653–0433

Viktor V. Fomin, professor, doctor of medical sciences, Corresponding member RAS, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities; Chair of Faculty Therapy № 1. The chief freelance specialist of general medical practice of the Moscow City Health Department; ORCID: 0000–0002–2682–4417

Indira O. Kudaibergenova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector; ORCID: 0000–0003–3007–8127

Furkat A. Yusupov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common reason of chronic liver disease. NAFLD causes a wide array of liver conditions ranging from simple steatosis — to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced hepatic fibrosis. Numerous studies show that epigenetic processes are also involved in the pathogenesis of NAFLD. Shifts in the regularity of genomic DNA methylation can cause aberrant gene expression in NAFLD. Pathogenesis of NAFLD is not entirely understood, but it is well-known that obesity, diabetes and metabolic abnormalities played a significant role in the disease development and progression. Epigenetics is known as an inheritable phenomenon which influences the expression of gene without altering the DNA sequence, offers a new view on the pathogenesis of NAFLD. Moreover, epigenetic mechanisms including DNA methylation, posttranslational histone modifications and non-coding RNAs seem to orchestrate various aspects of NAFLD. Histone acetylation affects gene expression profiles in NAFLD. Abnormal histone changes induce insulin resistance, progression of type 2 diabetes mellitus, and subsequent development of NAFLD. This review reflects new advances in the study of epigenetic mechanisms for the development of NAFLD and the formation of innovative therapeutic targets and the long-awaited diagnostic and prognostic tools based on them.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), epigenetics, DNA methylation, liver, steatosis, histone modifications, non-coding RNAs

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется чрезмерным накоплением жира (особенно триглицеридов) в печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, что может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1,2]. НАЖБП является наиболее распространенной причиной заболеваний печени в западных странах и включает в себя

также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [3,4]. Распространенность НАСГ в Соединенных Штатах (США) увеличилась с 18% в 1988–1991 годах – до 29% в 1999–2000 годах и до 31% – в 2011–2012 годах [5]. По оценкам, распространенность НАЖБП в западных странах среди взрослых, страдающих ожирением, составляет 80–90%, пациентов с диабетом 30–50% и до 90% – у лиц с гиперлипидемией

[6]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. – 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени – 71,6% [7]. Учитывая быстрый рост распространённости цирроза, а также гепатоцеллюлярной карциномы, вызванной НАЖБП, изучение патогенеза НАЖБП представляет собой неотложную задачу.

Сообщалось, что такие аспекты образа жизни, как низкая физическая активность, избыточное питание, метаболические нарушения (резистентность к инсулину и избыточная масса тела) могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование НАЖБП через дисрегуляцию эпигенетических механизмов [8,9]. Эпигенетика – сравнительно недавнее направление биологической науки, изучающее наследуемые свойства организма, которые не связаны с изменением нуклеотидной последовательности ДНК [10]. Эпигенетические модификации включают метилирование ДНК, гистоновые посттрансляционные модификации (ПТМ) и некодирующие РНК [11]. Наиболее известным и хорошо изученным к настоящему

времени эпигенетическим механизмом является метилирование цитозинового основания ДНК, в результате которого нуклеотид ДНК, цитозин, превращается в 5-метилцитозин. Другим значимым эпигенетическим знаком является модификация гистоновых белков, вокруг которых наматывается нить ДНК для образования нуклеосомы. Кроме того, в качестве важной части эпигенетики рассматриваются некодирующие РНК, которые могут регулировать экспрессию генов как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции [12].

Многочисленные исследования показывают, что эпигенетические процессы участвуют и в патогенезе НАЖБП [13,14–21]. В этом обзоре мы представим последние достижения в изучении эпигенетических механизмов, участвующих в патогенезе НАЖБП, с фокусированием внимания на роли трёх типов эпигенетической модификации – метилирования ДНК, гистоновых модификаций и некодирующих РНК, а также опишем современные лечебные стратегии НАЖБП, основанные на эпигенетических подходах.

Эпигенетические механизмы при НАЖБП

Модуляция метилирования ДНК при НАЖБП

Наиболее изученным эпигенетическим механизмом является метилирование ДНК – ковалентная модификация, которой подвергаются преимущественно остатки цитозина, находящиеся перед остатками гуанина (СрG-динуклеотиды, СрG-сайты) в полинуклеотидной цепи [22,23,24]. При этом, метильная группа переносится с молекулы S-аденозинметионина (SAM) на углерод в пятом положении пиримидинового кольца с образованием 5-метилцитозина [25]. Метилирование ДНК, часто описываемое как «замалчивающая» эпигенетическая метка, катализируется специфическими ДНК-метилтрансферазами (DNMT, DNA methyltransferases) [26]. Как правило, если метилирование ДНК происходит в области промотора гена, то это приводит к ингибированию (репрессии) данного гена. В то же время, если метилирование ДНК происходит в кодируемых областях гена, оно может модулировать элонгацию транскрипции и альтернативный сплайсинг. Метилирование ДНК широко представлено в геномах различных организмов и имеет большое значение для их развития [27].

Показано, что сдвиги в регулярности метилирования геномной ДНК могут вызывать aberrantную экспрессию гена при НАЖБП. Кроме того, известно также, что в процессе развития НАЖБП могут возникать эпигенетические модификации в метилировании и митохондриальной ДНК [28]. У человека присутствуют три изоформы DNMT (DNMT1, DNMT3A и DNMT3B) [29]. На модели мышей эпигенетический фенотип печени

предопределял его уязвимость к печеночному стеатозу, который был связан с вариациями экспрессии DNMT1 и DNMT3A в печени [30]. В клиническом исследовании человека соотношение метилированных / неметилированных митохондриальных ДНК было тесно связано с уровнем активности НАЖБП [28, 30]. Сообщалось, что на основе сравнения дифференцированно метилированных генов можно отличать пациентов с более поздними стадиями НАСГ от простого стеатоза [31]. Получены также доказательства в различных метилирования ДНК между образцами фиброзной и нормальной ткани от людей, страдающих ожирением [32]. Недавнее эпигенетическое клиническое исследование показало, что при более поздних стадиях НАЖБП огромное количество тканевых генов репарации в печени оказалось гипометилированным, тогда как гены для метаболических путей, включая одноуглеродный метаболизм, были гиперметилированы. В когорте пациентов с умеренной НАЖБП по сравнению с тяжёлой, метилирование ДНК демонстрировало заметные изменения в нескольких сайтах СрG генов, связанных с фиброзом [33]. По-видимому, статус метилирования ДНК конкретных сайтов СрG может быть полезен для прогнозирования прогрессирования НАЖБП в НАСГ. Более того, профили метилирования ДНК в генах, связанных с липидным гомеостазом, фиброзом и канцерогенезом, как полагают, могут помочь найти этиологическую функцию метилирования ДНК в развитии НАЖБП [33].

Нарушение регуляции кода гистонов при НАЖБП

Посттрансляционные модификации гистонов, которые включают ацетилирование, метилирование, рибозилирование, убиквитинирование,

фосфорилирование и сумоилирование N-концевых «хвостов» гистонов, составляют ключевой фактор компактности и доступности хроматина

[34]. Среди указанных модификаций наиболее широко изучалось ацетилирование лизиновых остатков на N-конце «хвостов» гистонов [35]. Ацетилирование гистонов катализируется гистон-ацетилтрансферазами (HATs, histone acetyltransferases), тогда как деацетилирование – гистондеацетилазами (HDAC, histone deacetylases) [36]. Статус ацетилирования гистонов регулируется балансом между HAT и HDAC. Сообщалось, что ацетилирование гистонов влияет на профили экспрессии генов при НАЖБП [37]. В частности, аномальные изменения гистонов индуцируют резистентность к инсулину, прогрессирование сахарного диабета 2-го типа, и развитие в последующем НАЖБП [38]. Фермент p300, член семейства HAT, является ключевым регулятором транскрипции, который участвует в зависимых от NF- κ B воспалительных путях [39]. Гипергликемия индуцирует активацию p300, усиливая транскрипционную активность белка ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein), и способствует прогрессированию НАЖБП через активацию липогенных генов с помощью ацетилирования гистонов и негистоновых белков [37]. Поэтому подавление

активности p300 может оказаться эффективным средством для лечения стеатоза печени, а специфические блокаторы p300 явиться потенциальной терапевтической стратегией для вмешательства при НАЖБП [40]. Существует четыре семейства HDAC (класс I, IIa, IIb и IV), которые различаются по структуре, ферментативной функции и субклеточной локализации. Кроме того, существует еще одна группа деацетилаз, так называемых сиртуинов, которые обозначаются как HDAC класса III. Все эти разновидности HDAC также участвуют в развитии НАЖБП. Так, HDAC3, член HDAC класса I, контролирует циркадный ритм печеночного липогенеза [41]. В исследовании *in vivo* нарушение циркадного ритма из-за дефицита HDAC3, нарушало метаболизм липидов в печени и впоследствии вызывало ожирение и резистентность к инсулину [42]. В то же время, рекрутирование HDAC3 в геном мыши восстанавливало у неё утраченный циркадный ритм в печени и способствовало нормализации гомеостаза липидов [41,42]. Эти исследования показывают, что гены, активированные в печени пациентов с НАЖБП, сильно коррелируют с маркерами модификации гистонов.

МикроРНК в качестве эпигенетического медиатора при НАЖБП

МикроРНК (miRNAs) представляют собой небольшие некодирующие, эндогенные одноцепочечные РНК, обычно состоящие из 21–25 нуклеотидов, которые контролируют экспрессию генов путем подавления или деградации целевых мРНК [43]. Сообщается, что более чем 250 зрелых микроРНК идентифицированы у человека, которые регулируют, по крайней мере, 60% белок-кодирующих генов [44]. Следовательно, микроРНК могут модифицировать экспрессию многочисленных генов, чтобы модулировать ключевые клеточные функции и влиять на течение различных заболеваний, в том числе НАЖБП.

Определение MiRNAs проводится с целью повлиять на фенотипическую экспрессию генов и, в последнее время, нашло применение в качестве потенциальных биомаркеров, а также привлекательных терапевтических целей при НАЖБП [43]. После слияния с белковым комплексом RISC (RNA-induced silencing complex), miRNAs могут связываться с мРНК посредством комплементарного спаривания оснований, что обуславливает посттранскрипционное подавление целевых белок-кодирующих генов либо с помощью нарушения транскрипции, либо путем подавления трансляции [45]. MiRNAs могут влиять на широкий спектр биологических процессов, таких как метаболизм глюкозы или липидов, которые, как было признано, эпигенетически дезактивированы при НАЖБП [46]. Потенциальные роли miRNAs в физиологическом гомеостазе печени широко освещались и их дисрегуляция средовыми и эпигенетическими стимулами, как полагают, может способствовать развитию и прогрессированию НАЖБП и метаболического синдрома [47]. Одна из miRNAs, а именно miR-122, которая, как было установлено, связана с липидным обменом

и гомеостазом, представляет собой самую распространенную miRNA во взрослой человеческой печени (составляет 70% всех miRNAs, экспрессированных в печени) [48]. MiR-34a, которая чрезвычайно экспрессирована у пациентов с НАЖБП и резистентностью к инсулину, является одной из наиболее липид-чувствительных печеночных miRNAs, а уровни её экспрессии в печени связаны с тяжестью НАСГ [49]. MiR-21, одна из первых miRNAs, признанная в качестве онкомикроРНК, также чрезмерно экспрессирована в печени пациентов с НАЖБП, а тяжесть НАСГ полностью связана с повышенной экспрессией печеночной miR-21 [50]. Подавление miR-21 восстанавливало экспрессию фактора транскрипции HMG-box 1 (HBP1), транскрипционного активатора опухолевого супрессора p53, демонстрируя механизм, посредством которого miR-21 может влиять на p53, регулирующий печеночный липогенез и прогрессию ГЦК из НАЖБП [50]. Повышенная экспрессия miR-221/222 была идентифицирована в печени пациентов с НАЖБП в исследованиях ветвления активации и фиброза печеночной клетки [51]. Мыши с повышенными уровнями miR-221/222 в печени, которые нацелены на ген p27, управляющий клеточным циклом и PTEN (phosphatase and tensin homolog), также демонстрировали развитие гепатоцеллюлярной карциномы из НАЖБП [52]. У пациентов с НАЖБП уровни miR-122, miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125 и miR-375 в сыворотке крови были, по меньшей мере, в два раза выше, чем у здоровых контролей, тогда как экспрессия этих же микроРНК в печеночной ткани – значительно ниже [47]. В совокупности, регуляция miRNAs, направленная на снижение их экспрессии в печени, может быть потенциально новым подходом к терапии НАЖБП.

Заключение и перспективы на будущее

В последних сообщениях описан управляющий эффект, который оказывают эпигенетические изменения на процесс НАЖБП; тем не менее, несмотря на многие опубликованные данные, роль эпигенетических механизмов в развитии НАЖБП далека от ясности. Технологии методов секвенирования нового поколения, наряду с такими молекулярными технологиями, как CRISPR / Cas9, стали широко использоваться для раскрытия инновационных путей генного мониторинга и различных эпигенетических механизмов, которые откроют новую главу в исследовании НАЖБП, а также в развитии неалкогольного гепатита в гепатоцеллюлярную

карциному. Среди эпигенетических механизмов наибольшее внимание уделяется miRNAs, поскольку нарушения в их регуляции представляют потенциальную прогностическую и диагностическую ценность, а также способность служить в качестве терапевтических мишеней. Дальнейшие исследования предстоит провести для выяснения роли эпигенетических механизмов в регулировании чрезвычайно сильных фенотипов НАЖБП. Это может привести к слиянию болезней, от простого стеатоза – до неалкогольного стеатогепатита, что может обеспечить новые терапевтические мишени и пути патогенеза НАЖБП.

Литература | References

- Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775
- Adams L.A., Lymp J. F., St Sauver J., Sanderson S. O., Lindor K. D., Feldstein A., Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–121. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
- Williams C.D., Stengel J., Asike M. I., Torres D. M., Shaw J., Contreras M., Harrison S. A. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140:124–131. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
- Ajmera V.H., Terrault N. A., Harrison S. A. Is moderate alcohol use in nonalcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology*. 2017;65:2090–2099. doi: 10.1002/hep.29055
- Ruhl C.E., Everhart J. E. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;41:65–76. doi: 10.1111/apt.13012
- Le M.H., Devaki P., Ha N. B., Jun D. W., Te H. S., Cheung R. C., Nguyen M. H. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One*. 2017;12:e0173499. doi: 10.1371/journal.pone.0173499
- Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Sookoian S., Rosselli M. S., Gemma C., Burgueño A. L., Fernández Gianotti T., Castaño G. O., Pirola C. J. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α promoter. *Hepatology*. 2010;52:1992–2000. doi: 10.1002/hep.23927
- Lee J.H., Friso S., Choi S. W. Epigenetic mechanisms underlying the link between non-alcoholic fatty liver diseases and nutrition. *Nutrients*. 2014;6:3303–3325. doi: 10.3390/nu6083303
- Regele F., Jelencsics K., Shiffman D., Paré G., McQueen M. J., Mann J. F., Oberbauer R. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(4):iv26–iv34. doi: 10.1093/ndt/gfv087
- Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology*. 2010; 28 (10):1057–1068. doi: 10.1038/nbt.1685
- Thomas M. C. Epigenetic mechanisms in diabetic kidney disease. *Current Diabetes Reports*. 2016.16.31. doi: 10.1007/s11892-016-0723-9
- Slomko H., Heo H. J., Einstein F. H. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology*. 2012;153:1025–1030. doi:10.1210/en.2011-1759
- Zimmer V., Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:269–280. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.007
- de Conti A., Ortega J. F., Tryndyak V., Dreval K., Moreno F. S., Rusyn I., Pogribny I. P. MicroRNA deregulation in nonalcoholic steatohepatitis-associated liver carcinogenesis. *Oncotarget*. 2017;8:88517–88528. doi: 10.18632/oncotarget.19774
- Mehra M., Chauhan R. Long non-coding RNAs as a key player in hepatocellular carcinoma. *Biomark Cancer*. 2017;9:1179299X17737301
- Vickers M.H. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014;6:2165–2178. doi: 10.3390/nu602165
- Yokoyama M., Chiba T., Zen Y., Oshima M., Kusakabe Y., Noguchi Y., Iwama A. Histone lysine methyltransferase G9a is a novel epigenetic target for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:21315–21326. doi: 10.18632/oncotarget.15528
- Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *Journal of hepatology*. 2018;68:2:268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
- Wilson C.L., Mann D. A., Borthwick L. A. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;121: 124–132. doi: 10.1016/j.addr.2017.10.011
- Lyall M. J., Thomson J. P., Cartier J., Ottaviano R., Kendall T. J., Meehan R. R., Drake A. J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with dynamic changes in hydroxymethylation. *Epigenetics*. 2020;15(1–2):61–71. doi: 10.1080/15592294.2019.1649527
- Gibbs J.R., van der Brug M. P., Hernandez D. G., Traynor B. J., Nalls M. A., Lai S. L., Singleton A. B.

- Abundant quantitative trait loci exist for DNA methylation and gene expression in human brain. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000952. doi: 10.1371/journal.pgen.1000952
23. Ding C.J., Liang L.X., Diao S., Su X.H., Zhang B.Y. Genome-wide analysis of day/night DNA methylation differences in *Populus nigra*. *PLoS One.* 2018;13:e0190299. doi: 10.1371/journal.pone.0190299
 24. Maschietto M., Rodrigues T.C., Kashiwabara A.Y., Setién F., Villanueva A., Esteller M. DNA methylation landscape of hepatoblastomas reveals arrest at early stages of liver differentiation and cancer-related alterations. *Oncotarget.* 2016;8:97871–97889. doi: 10.18632/oncotarget.14208
 25. Portela A., Liz J., Nogales V., Setién F., Villanueva A., Esteller M. DNA methylation determines nucleosome occupancy in the 5'-CpG islands of tumor suppressor genes. *Oncogene.* 2013;32:5421–5428. doi: 10.1038/nc.2013.162
 26. Jones P.A. Functions of DNA methylation: islands, start-sites, gene bodies and beyond. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(7):484–492. doi: 10.1038/nrg3230
 27. Pendina A.A., Grinkevich V.V., Kuznetsova T.V., Baranov V.S. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов. [DNA methylation is a universal mechanism for regulating gene activity]. *Ecological genetics.* 2004; 1(II): 27–37 (In Russ.)
Пендина А. А., Гринкевич В. В., Кузнецова Т. В., Баранов В. С. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов. Экологическая генетика 2004; II (1):27–37.
 28. Pirola C.J., Gianotti T.F., Burgueño A.L., Rey-Funes M., Loidl C.F., Mallardi P., Sookoian S. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2006;62: 1356–1363. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302962
 29. Klose R.J., Bird A.P. Genomic DNA methylation: The mark and its mediators. *Trends Biochem Sci.* 2006;31:89–97. doi: 10.1016/j.tibs.2005.12.008
 30. Pogribny I.P., Tryndyak V.P., Bagnyukova T.V., Bagnyukova T.V., Melnyk S., Montgomery B., Ross S.A., Beland F.A. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyldeficient diet. *J Hepatol.* 2009;51:176–186. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.021
 31. Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., Diehl A.M. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145:1076–1087. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
 32. Gerhard G.S., Malenica I., Llaci L., Chu X., Petrick A.T., Still C.D., DiStefano J.K. Differentially methylated loci in NAFLD cirrhosis are associated with key signaling pathways. *Clinical Epigenetics.* 2018;10:93. doi: 10.1186/s13148-018-0525-9
 33. Zeybel M., Hardy T., Robinson S.M., Fox C., Anstee Q.M., Ness T., Masson S. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clin Epigenetics.* 2015;7:25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6
 34. Chen Z.J., Pikaard C.S. Epigenetic silencing of RNA polymerase I transcription: A role for DNA methylation and histone modification in nucleolar dominance. *Genes Dev.* 1997;11:2124–2136. doi: 10.1101/gad.11.16.2124
 35. Hardy T., Mann D.A. Epigenetics in liver disease: From biology to therapeutics. *Gut.* 2016; 65: 1895–1905. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311292
 36. Xie M., Kong Y., Tan W., May H., Battiprolu P.K., Pedrozo Z., Hill J.A. Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy. *Circulation.* 2014;129:1139–1151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002416
 37. Tian Y., Wong V.W., Chan H.L., Cheng A.S. Epigenetic regulation of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Cancer Biol.* 2013;23:471–482. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.08.010
 38. Ling C., Groop L. Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:2718–2725. doi:10.2337/db09-1003
 39. Chan H.M., La Thangue N.B. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci.* 2001;114:2363–2373.
 40. Bricambert J., Miranda J., Benhamed F., Girard J., Postic C., Dentin R. Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:4316–4331. doi: 10.1172/JCI41624
 41. Gallego-Durán R., Romero-Gómez M. Epigenetic mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging field. *World J Hepatol.* 2015;7:2497–2502. doi: 10.4254/wjh.v7.i24.2497
 42. Feng D., Liu T., Sun Z., Pop E. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science.* 2011;331:1315–1319. doi: 10.1126/science.1198125
 43. He Y., Huang C., Zhang S.P., Sun X., Long X.R., Li J. The potential of microRNAs in liver fibrosis. *Cell Signal.* 2012;24:2268–2272. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.07.023
 44. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Research.* 2014;42(1): D68–D73. doi: 10.1093/nar/gkt1181
 45. Gao L., Jiang F. MicroRNA (miRNA) Profiling. *Methods Mol Biol.* 2016;1381:151–161. doi: 10.1007/978-1-4939-3204-7_8
 46. Awazawa M., Gabel P., Tsousidou E., Nolte H., Krüger M., Schmitz J., Brüning J.C. A microRNA screen reveals that elevated hepatic ectodysplasin A expression contributes to obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Nat Med.* 2017;23:1466–1473. doi: 10.1038/nm.4420
 47. Pirola C.J., Fernández Gianotti T., Castaño G.O., Mallardi P., San Martino J., Ledesma M.M.G. L., Sookoian S. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut.* 2015;64:800–812. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306996
 48. Fan B., Sutandy F.X., Syu G.D., Middleton., S., Yi G., Lu K.Y., Kao C.C. Heterogeneous Ribonucleoprotein K (hnRNP K) Binds miR-122, a Mature Liver-Specific MicroRNA Required for Hepatitis C Virus Replication. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14:2878–2886. doi: 10.1074/mcp.M115.050344
 49. Kong L., Zhu J., Han W., Jiang X., Xu M., Zhao Y., Zhao L. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol.* 2011;48:61–69. doi: 10.1007/s00592-010-0226-0
 50. Dattaroy D., Pourhoseini S., Das S., Alhasson F., Seth R.K., Nagarkatti M., Chatterjee S. Micro-RNA 21 inhibition of SMAD7 enhances fibrogenesis via leptin-mediated NADPH oxidase in experimental and human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308: G298–G312. doi: 10.1152/ajpgi.00346.2014
 51. Ogawa T., Enomoto M., Fujii H., Sekiya Y., Yoshizato K., Ikeda K., Kawada N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut.* 2012;61:1600–1609. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300717
 52. Callegari E., Elamin B.K., Giannone F., Milazzo M., Altavilla G., Fornari F., Negrini M. Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model. *Hepatology.* 2012;56:1025–1033. doi: 10.1002/hep.25747